

UNIVERSITÉ DE BORDEAUX

FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE

ANNÉE 1938-1939

N° 35

CONTRIBUTION A L'ÉTUDE DES HÉPATOMÉGALIES POLYCORIQUES

Thèse pour le Doctorat en Médecine

présentée et soutenue publiquement le Mercredi 14 Décembre 1938

PAR

Francis-Louis-Marie ROPARS

Élève de l'École de Santé Navale

Né à CHATEAUNEUF-DU-FAOU (Finistère), le 24 Avril 1913.

Examineurs de la Thèse

MM.	MAURIAC, Professeur	Président
	DUPÉRIE, Professeur	
	BROUSTET, Agrégé	Juges
	DERVILLÉE, Agrégé	

BORDEAUX

Imprimeries GRENOUILLEAU-LANDAIS ET LES FILS

— 1938 —

UNIVERSITÉ DE BORDEAUX

FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE

ANNÉE 1938-1939

N° 35

CONTRIBUTION A L'ÉTUDE DES HÉPATOMÉGALIES POLYCORIQUES

Thèse pour le Doctorat en Médecine

présentée et soutenue publiquement le Mercredi 14 Décembre 1938

PAR

Francis-Louis-Marie ROPARS

Élève de l'École de Santé Navale

Né à CHATEAUNEUF-DU-FAOU (Finistère), le 24 Avril 1913.

Examineurs de la Thèse

MM. MAURIAC, Professeur	Président
DUPÉRIE, Professeur	
BROUSTET, Agrégé	Juges
DERVILLÉE, Agrégé	

BORDEAUX

Imprimeries GRENOUILLEAU-LANDAIS ET LES FILS

- 1938 -

Doyen	M. MAURIAC.
Assesseur	M. LABAT.
Doyen honoraire	M. C. SIGALAS.



MM. POUSSON, MOURE, RIVIÈRE, BARTHE, DENIGES, BEILLE, CASSAËT,
CHAVANNAZ, PACHON, C. SIGALAS, SABRAZÈS, BÉGOUIN, DUPOUY.

	MM.		MM.
Clinique médicale	MAURIAE.	Clinique chirurgicale infantile et orthopédie	ROCHER.
Clinique chirurgicale et gynécologique	DUPÉRIE.	Clinique médicale des maladies des enfants	CRUCHET.
Clinique chirurgicale	GUYOT.	Chimie biologique et médicale.	MACHEBOEUF.
Pathologie et thérapeutique générales	PAPIN.	Physique médicale et pharmacutique	WANGERMEZ.
Clinique d'accouchement	CARLES.	Médecine coloniale et clinique des maladies exotiques	BONNIN.
Anatomie pathologique et microscopie clinique	ANDERODIAS.	Clinique des maladies cutanées et syphilitiques	PETGES.
Anatomie	DAMADE.	Clinique des maladies des voies urinaires	DUVERGEY.
Anatomie générale et histologie	VILLEMIN.	Clinique des maladies nerveuses et mentales	ABADIE.
Hygiène	G. DURREUIL.	Clinique d'oto-rhino-laryngologie	PORTMANN.
Médecine légale et déontologie.	LEURET.	Toxicologie et hygiène appliquée	LABAT.
Electroradiologie et clinique d'électricité médicale	LANDE.	Hydrologie thérapeutique et climatology	CREYX.
Chimie	RECHOU.	Clinique odonto-stomatologique	DUPEQC
Botanique et matière médicale	CHELLE.		
Pharmacie	GOLSE.		
Zoologie et parasitologie	VITTE.		
Médecine expérimentale	MANDOUL.		
Clinique ophtalmologique	AUBERTIN.		
Physiologie	TEULIÈRES.		
	FABRE.		

AGRÉGÉS EN EXERCICE

	MM.		MM.
Anatomie	N.	Chirurgie générale	CHARBIER.
.....	DUFOUR.		LOUBAT.
Physiologie	N.		MASSE.
Médecine générale	PIÉCHAUD.		DARGET.
.....	DELMAS-MARSALET	Obstétrique	N.
.....	DE GRAILLY.	Ophthalmologie	RIVIÈRE.
.....	FONTAN.	Oto-rhino-laryngologie	BEAUVEUX.
.....	BROUSTET.	Dermatologie et syphiligraphie	DESPONS.
.....	DERVILLEE	Physique médicale	JOULIA.
.....	N.	Chimie générale pharmaceuti- que et toxicologie	N.

	MM.		MM
Anatomie	J. BEAUVIEUX.	Zoologie et parasitologie	R. SIGALAS.
Physiologie	PETITEAU.	Physique médicale et phar-	
Médecine opératoire	JEANNENEY.	aceutique	AURIAC.
Accouchements	RIVIERE.	Médecine légale	DERVILLE
Pathologie médicale	DELMAS-MARSALET	Urologie	DARGET.
Ophtalmologie	CABANNES (en	Botanique	GIRARD.
	cogé).	Bactériologie	MOUREAU.
Puériculture	FAUGERE.	Législation pharmaceutique ..	POPLAWSKI.
Pharmacie galénique	MESNARD.	Chimie minérale	CASTAGNON.

Le Secrétaire de la Faculté : ROUGERIE.

Par délibération du 5 août 1879, la Faculté a arrêté que les opinions émises dans les Thèses qui lui sont présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs, et qu'elle n'entend leur donner ni approbation ni improbation.

A LA MEMOIRE DE MA MERE.

A MON PERE. — A MA BELLE-MERE.

Je dédie ce modeste travail, faible témoignage de mon affection sans bornes et de ma profonde reconnaissance pour les sacrifices qu'ils se sont imposés pour moi.

A MA FEMME. — A MA FILLE.

Avec toute ma tendresse.

A MA SŒUR. — A MON FRERE.

A MA BELLE-MERE. — A MES BEAUX-FRERES.

MEIS ET AMICIS.

A MES CAMARADES

DE L'ECOLE PRINCIPALE DU SERVICE DE SANTÉ DE LA MARINE
ET DES TROUPES COLONIALES.

A MES PROFESSEURS

DE L'ECOLE PRINCIPALE DU SERVICE DE SANTÉ DE LA MARINE
ET DES TROUPES COLONIALES.

A MES MAITRES

DE LA FACULTÉ ET DES HÔPITAUX.

A MONSIEUR LE MÉDECIN GÉNÉRAL CAZAMIAN,

*Directeur de l'Ecole Principale du Service de Santé
de la Marine et des Troupes Coloniales,
Commandeur de la Légion d'honneur,
Officier de l'Instruction Publique,
Officier du Mérite Maritime.*

A MONSIEUR LE MÉDECIN EN CHEF VARACHE,

*Sous-Directeur de l'Ecole Principale du Service de Santé
de la Marine et des Troupes Coloniales,
Officier de la Légion d'honneur,
Médaille Militaire,
Croix de Guerre.*

A MES JUGES.

A MON PRÉSIDENT DE THÈSE,

MONSIEUR LE PROFESSEUR PIERRE MAURIAC,

*Doyen de la Faculté de Médecine et de Pharmacie de Bordeaux,
Professeur de Clinique médicale,
Médecin des Hôpitaux,
Membre correspondant de l'Académie de Médecine,
Chevalier de la Légion d'honneur,
Croix de Guerre,
Officier de l'Instruction Publique.*

Qui nous a inspiré le sujet de cette
thèse.

Nous le remercions de la bienveillance avec laquelle il nous a toujours accueilli et lui adressons l'expression de notre gratitude pour l'honneur qu'il nous a fait en acceptant de présider notre thèse.

INTRODUCTION

Nous voudrions étudier dans ce travail un certain nombre de syndromes décrits sous des noms différents, mais dont les affinités cliniques, biologiques et anatomiques sont si étroites que certains auteurs ont voulu les rassembler en un même groupe nosologique.

Ce sont d'abord tous les cas pathologiques rassemblés généralement sous le nom de « maladie glycogénique », tels que « le diabète avec gros foie et hyperglycémie » de Parnas et Wagner, le « gros foie avec hypoglycémie et cétonurie » de Snapper et Van Creveld, « l'hépatonéphromégalie glycogénique » de Von Gierke, « l'hépatomégalie glycogénique avec coma acidotique terminal et glycosurie » de Dupérié et Maupetit, « le gros ventre et hépatomégalie avec troubles de la croissance chez les enfants diabétiques traités depuis plusieurs mois par l'insuline » du Professeur P. Mauriac.

Ce sont, d'autre part, la « stéatose hypertrophique massive du foie » dont R. Debré et G. Sémelaigne ont rapporté la première observation, et « l'hypoglycémie chronique avec infiltration graisseuse du foie » de Kramer.

Le Professeur R. Debré, G. Sémelaigne et E. Gilbrin (Soc. Méd. des Hôp. de Paris, 15 mai 1934) ont proposé de ranger sous le nom d'hépatomégalie polycorique (Polu = beaucoup. Koros = satiété) en un groupe nosologique nouveau toutes ces affections, dues à l'accumulation dans le parenchyme hépatique de substances de réserves : glycogène ou graisse. Ce groupe se caractérise cliniquement par une hépatomégalie considérable sans splénomégalie, un retard important de la croissance et des

troubles dans le métabolisme des glucides et des lipides.

Il nous a paru intéressant de faire ici une récapitulation des nombreuses observations parues jusqu'à ce jour. Nous y publierons l'observation princeps du Professeur P. Mauriac. Il nous a inspiré le sujet de cette thèse et nous a constamment guidé dans l'élaboration de ce modeste travail. Qu'il veuille trouver ici l'expression de notre gratitude.

Nous serons amené à décrire les trois formes cliniques principales, à discuter leur réunion dans le groupe nosologique nouveau des hépatomégalies polycoriques, puis nous ferons deux brefs chapitres l'un sur la pathogénie, l'autre sur la thérapeutique, volontairement exempts de détails techniques.

HISTORIQUE

Nous allons relater l'historique propre à chaque forme clinique :

- 1° Diabète avec gros foie, arrêt de la croissance et troubles de la répartition des graisses;
- 2° Maladie glycogénique du foie;
- 3° Stéatose massive du foie,
puis l'historique du groupe nosologique;
- 4° Hépatomégalies polycoriques.

I. — Diabète avec gros foie, arrêt de la croissance et troubles de la répartition des graisses

En 1921, Parnas et Wagner publient l'observation d'une hépatomégalie chez un enfant que Wagner et Priesel re-

voient en 1927; ceux-ci constatent une régression du foie et l'apparition d'un diabète sucré.

En 1930, le Professeur Mauriac publie le premier cas de diabète se compliquant d'hépatomégalie, d'arrêt de croissance et de troubles de la répartition des graisses. En 1934, Dupérié et Maupetit décrivent un autre cas, avec protocole complet d'autopsie. Le Professeur Mauriac, en 1935, donne de plus grandes précisions sur ses malades et l'évolution du syndrome.

II. — Maladie glycogénique du foie

En 1928, paraît la première observation de Snapper et Van Creveld, puis, en 1929, Von Gierke et Schönheimer décèlent histologiquement et cliniquement, par l'autopsie de deux enfants, la persistance et l'infiltration anormale de glycogène, six jours après la mort, dans des organes hypertrophiés surtout foie et reins; la même année, Van Creveld publie un cas identique. Puis nous pouvons citer les articles de Putschar, de Beumer et Loeschke, Bischoff, Unshelm, Schall et Werner en 1932.

En 1934, Rauch et Zelson publient un cas personnel et en donnent la bibliographie complète; Comby, en France, fait connaître cette nouvelle affection; Ellis publie deux cas familiaux; Van Creveld lève un coin du voile qui nous cachait cette singulière affection.

III. — Stéatose massive du foie

En 1926, Björum publie huit cas familiaux dont l'un avec biopsie. Sémelaigne, Coiffon, Normand et Debré, en 1930, publient une observation : laparotomie découvrant un gros foie, puis biopsie décelant une stéatose diffuse.

En 1932, Grenet, Levent et Mourut notent un cas identique chez un enfant né de père diabétique. Puis, Debré,

troubles dans le métabolisme des glucides et des lipides.

Il nous a paru intéressant de faire ici une récapitulation des nombreuses observations parues jusqu'à ce jour. Nous y publierons l'observation princeps du Professeur P. Mauriac. Il nous a inspiré le sujet de cette thèse et nous a constamment guidé dans l'élaboration de ce modeste travail. Qu'il veuille trouver ici l'expression de notre gratitude.

Nous serons amené à décrire les trois formes cliniques principales, à discuter leur réunion dans le groupe nosologique nouveau des hépatomégalias polycoriques, puis nous ferons deux brefs chapitres l'un sur la pathogénie, l'autre sur la thérapeutique, volontairement exempts de détails techniques.

HISTORIQUE

Nous allons relater l'historique propre à chaque forme clinique :

1° Diabète avec gros foie, arrêt de la croissance et troubles de la répartition des graisses;

2° Maladie glycogénique du foie;

3° Stéatose massive du foie,
puis l'historique du groupe nosologique;

4° Hépatomégalias polycoriques.

I. — Diabète avec gros foie, arrêt de la croissance et troubles de la répartition des graisses

En 1921, Parnas et Wagner publient l'observation d'une hépatomégalie chez un enfant que Wagner et Priesel re-

voient en 1927; ceux-ci constatent une régression du foie et l'apparition d'un diabète sucré.

En 1930, le Professeur Mauriac publie le premier cas de diabète se compliquant d'hépatomégalie, d'arrêt de croissance et de troubles de la répartition des graisses. En 1934, Dupérié et Maupetit décrivent un autre cas, avec protocole complet d'autopsie. Le Professeur Mauriac, en 1935, donne de plus grandes précisions sur ses malades et l'évolution du syndrome.

II. — Maladie glycogénique du foie

En 1928, paraît la première observation de Snapper et Van Creveld, puis, en 1929, Von Gierke et Schönheimer décèlent histologiquement et cliniquement, par l'autopsie de deux enfants, la persistance et l'infiltration anormale de glycogène, six jours après la mort, dans des organes hypertrophiés surtout foie et reins; la même année, Van Creveld publie un cas identique. Puis nous pouvons citer les articles de Putschar, de Beumer et Loeschke, Bischoff, Unshelm, Schall et Werner en 1932.

En 1934, Rauch et Zelson publient un cas personnel et en donnent la bibliographie complète; Comby, en France, fait connaître cette nouvelle affection; Ellis publie deux cas familiaux; Van Creveld lève un coin du voile qui nous cachait cette singulière affection.

III. — Stéatose massive du foie

En 1926, Björum publie huit cas familiaux dont l'un avec biopsie. Sémelaigne, Coiffon, Normand et Debré, en 1930, publient une observation : laparotomie découvrant un gros foie, puis biopsie décelant une stéatose diffuse.

En 1932, Grenet, Levent et Mourut notent un cas identique chez un enfant né de père diabétique. Puis, Debré,

Sémelaigne et Nachmansohn comparent ces deux dernières observations à celles de trois nouveaux malades. Debré fait une intéressante communication sur cette stéatose et ses relations avec la maladie glycogénique.

III. — Hépatomégalie polycorrique.

En 1935, Debré, Sémelaigne et Gilbrin proposent de réunir l'hépatomégalie glycogénique, la stéatose diffuse du foie et le cas de Parnas et Wagner en un même groupe nosologique.

En 1937 et 1938, Debré, puis Gilbrin reprennent la question et essayent d'en préciser l'évolution et la pathogénie.

Il faut ajouter l'étude détaillée faite en 1937 par Neuteboom sur tous les cas rassemblés jusqu'à cette époque, ainsi que l'article de Noël Fiessinger sur les foies de surcharge. Ils incorporent à l'hépatomégalie polycorrique le cas décrit par le Professeur Mauriac.

OBSERVATION

(Dûe à l'obligeance de M. le Professeur Mauriac)

Janvier 1924. — M. le Professeur Mauriac est appelé pour la première fois auprès de J. B... C'était une petite fille de 4 ans 1/2 venue à terme, n'ayant jamais été malade, ayant un frère et deux sœurs en bonne santé, bien constituée, de taille normale et chez laquelle on venait de découvrir une glycosurie importante. C'était l'époque héroïque de l'insuline; le produit n'était pas industrialisé en France; M. Mauriac fabriqua lui-même de l'insuline dans son laboratoire avec l'aide du Docteur Servantie, et ainsi l'enfant fut soumise aux piqûres. Tout marcha bien pendant 6 mois; puis, la petite malade présenta un état de sensibilisation telle que chaque piqûre s'enflammait et suppurait; en 15 jours, on dût lui ouvrir 18 abcès. Il essaya, enfin, d'autres marques d'insuline;

les mêmes suppurations se produisaient; l'enfant tomba dans le coma dont elle fut sauvée par les injections d'insuline Lily, seul produit qu'elle supporte encore aujourd'hui.

Le diabète évolue assez favorablement; on peut même diminuer les doses d'insuline, et il semble que la tolérance aux hydrates de carbone s'améliore par rapport à l'état initial. L'enfant contracte successivement la rougeole, la varicelle, la coqueluche : toutes ces maladies ont une évolution normale.

Mai 1929. — La mère emmène l'enfant au Professeur Mauriac, parce qu'elle trouve que, depuis quelque temps, sa croissance s'est arrêtée; avec 40 unités d'insuline et un régime de 200 grammes d'hydrates de carbone, la glycosurie n'est que de 15/20 grammes; il n'y a pas d'acétone. On est frappé par l'aspect bouffi de la face, par le ballonnement du ventre et par un foie qui dépasse de 3 travers de doigt les fausses côtes. Dès cette époque, on associe à la cure insulinique l'administration de vitamine D, de l'extrait thyroïdien et de l'extrait pancréatique.

Juin 1930. — La malade semble moins bouffie ; elle a grandi de 3 cm.; mais son ventre est très gros; une circulation collatérale très nette apparaît sous la peau; enfin, le foie a encore grossi et atteint la ligne ombilicale. Le même traitement est prescrit, et il est ajouté des frictions mercurielles sur la région hépatique.

12 Juillet 1930. — Le ventre est moins gros; la circulation collatérale a disparu, et le foie ne dépasse que de 3 travers de doigt les fausses côtes. L'enfant se trouve plus à l'aise. Le même traitement auquel est ajoutée de la vitamine A est prescrit.

Janvier 1931. — Le foie a grossi à nouveau jusqu'à l'ombilic, la circulation collatérale a réapparu; le faciès a pris l'aspect en pleine lune; la peau du ventre est infiltrée, épaissie; les fesses et les cuisses présentent une adipose locale

dûe aux piqûres d'insuline; enfin, l'enfant n'a pas grandi d'un cm. Par ailleurs, elle se trouve bien, s'amuse, travaille, n'est pas essoufflée, et la glycosurie se maintient entre 15 et 35 grammes, avec 40 unités d'insuline, par jour.

Juillet 1931. — L'état général est meilleur ; à signaler simplement une crise d'hypoglycémie avec coma survenue le 20 juin. L'enfant est moins bouffie; il n'y a pas de circulation collatérale; le foie ne dépasse les fausses côtes que de 3 travers de doigt. Cependant, l'essoufflement arrive vite, et les jeux violents sont difficiles.

Novembre 1931. — La petite malade a passé un excellent été (traitement : insuline 40 unités, extrait pancréatique, extrait de foie, extrait thyroïdien, vitamine D, en alternant ces médications). Mais le foie est redevenu très gros et la circulation collatérale a réapparu. Les frictions mercurielles prescrites sont sans effet sur l'hépatomégalie, vérifiée quinze jours après.

Janvier 1932. — L'enfant est plus essoufflée, un peu violacée; le foie est toujours énorme; pas de spléno-mégalie. Le diabète est plus difficilement réductible (60 unités d'insuline pour 15 grammes de glycosurie). Toute l'année 1932 se passe sans modification appréciable: le foie reste définitivement gros; en décembre, l'enfant mesure 1 m. 35. En dehors de l'insuline, toute médication est interrompue.

Juillet 1933. — Le foie est gros; la circulation collatérale moins développée, il semble d'ailleurs qu'il y ait des variations dans l'importance du lacis veineux. On signale qu'un jour après une prise de sulfate de magnésie, l'enfant devint violacée et fut prise de suffocations. L'essoufflement est marqué quand elle court ou monte à bicyclette. La taille n'a guère varié : 1 m. 35 (13 ans 1/2); la glycosurie varie de 15 à 30 grammes. Sueurs profuses après les piqûres d'insuline. La thyroxine et les vitamines A et D sont prescrites.

3 *Décembre* 1933. — Rien à signaler, sinon une diarrhée fréquente. L'enfant n'a pas grandi; elle pèse 37 kilos, est toujours bouffie et présente une infiltration marquée de la paroi abdominale.

7 *Août* 1934. — La malade a passé un bon hiver. Un seul incident : le 3 août au matin, elle est prise de vomissements et de diarrhée; peu à peu, elle devient violacée, étouffe. Le médecin appelé constate une température de 38° 4, un ventre très gros avec foie énorme; devant l'intensité de la dyspnée, il met des ventouses scarifiées. La crise dure une heure, puis s'apaise. Le diabète s'est maintenu entre 10 et 20 grammes de sucre, avec 60 unités d'insuline par jour. L'enfant a grandi de 1 cm. 1/2 (1 m. 36 1/2); elle pèse toujours 37 kilos. La crise de suffocation présentée par la malade a été interprétée comme une poussée congestive du foie sous l'influence d'une intoxication digestive; dans un abdomen déjà tendu par la masse hépatique, une augmentation de volume du foie a peut-être provoqué des troubles mécaniques circulatoires déjà ébauchés à plusieurs reprises..

15 *Mars* 1935. — L'enfant a un peu grandi (1 m. 38); elle pèse 40 kilos. Elle est de plus en plus bouffie, le cou enfoncé dans les épaules. La glycosurie se maintient aux environs de 10 grammes par jour avec 2 fois 30 unités d'insuline. Faciès légèrement cyanosé, essoufflement facile. Foie très gros. Abdomen distendu. L'enfant a 15 ans et n'est pas réglée.

Il ne nous a pas été possible de faire chez cette enfant d'autres épreuves biologiques.

26 *Août* 1935. — Peut-être à l'occasion d'une angine, l'enfant présente une crise particulièrement grave d'acidose.

Par la suite, pour maintenir le diabète dans des limites raisonnables, on doit faire 100 unités d'insuline par jour; à partir de ce moment, le foie diminue certains jours pour grossir à nouveau; il est redevenu accordéon. L'enfant est tou-

jours très essoufflée, cyanosée; elle a des crises de suffocation sans raison. Elle mesure 1 m. 39, pèse 41 kilos; elle n'est toujours pas réglée.

Mars 1936. — Le foie est toujours gros jusqu'à l'ombilic, mais la malade est moins essoufflée. N'étaient des brûlures d'estomac et une diarrhée fréquente, elle se trouverait mieux. Elle mesure 1 m. 40 et pèse 42 kilos. Elle a toujours l'aspect infantil, n'est pas réglée; sa poitrine n'est pas développée; il n'y a pas de poils, ni au pubis ni aux aisselles. Pour un régime de 200 grammes d'hydrates de carbone, on fait 120 unités d'insuline.

A partir de janvier 1937, une amélioration très nette se produit; non que le diabète lui-même se modifie beaucoup : 100-110 unités d'insuline sont nécessaires; mais l'enfant est beaucoup moins essoufflée, elle n'a plus de crises de suffocations, elle peut faire un peu de tennis et de bicyclette; le foie est toujours gros, mais la circulation collatérale a disparu et la tension abdominale est moins forte. Les crises diarrhéiques persistent. L'enfant a brusquement grandi : 1 m. 46; elle pèse 43 kilos.

A partir de cette époque, à part une crise d'acétone particulièrement sévère qui faillit emporter la malade le 16 février 1937, l'amélioration se poursuit du côté de l'état général. Le diabète reste le même et nécessite toujours de 90 à 110 unités d'insuline; mais l'enfant se transforme; les seins grossissent; les poils apparaissent aux aisselles et au pubis; le foie ne déborde plus que de 2 à 3 travers de doigt les fausses côtes.

Décembre 1937. — La taille est de 1 m. 48 et le poids de 45 kilos; enfin en mai 1938, les règles apparaissent pour la première fois; c'est une jeune fille de 18 ans, mais atteinte d'un diabète difficilement réductible.

En somme, pendant 17 ans, une petite fille diabétique réalise un syndrome particulier avec arrêt de la croissance et

du développement physiologique, hépatomégalie, trouble de la répartition des graisses. A 17 ans, c'est encore une petite fille bouffie, cyanosée, avec un gros ventre. Et puis, sans qu'on en saisisse la raison, sans que rien n'ait été modifié dans son régime ou son traitement, le tableau clinique change, les règles apparaissent, l'enfant se développe, se forme, grandit. Elle reste une grande diabétique, mais elle devient une jeune fille, un peu grosse un peu bouffie peut-être, mais qui passe parmi la jeunesse sans qu'on la remarque.

DESCRIPTION CLINIQUE

I. — Diabète avec gros foie, arrêt de la croissance et troubles de la répartition des graisses.

Le Professeur P. Mauriac nous rapporte quatre observations d'enfants diabétiques traités par l'insuline. Ces enfants sont nés à terme, de parents bien portants; ils ont des frères et sœurs bien portants. On ne peut trouver dans leur famille aucun signe de syphilis, ni de tuberculose. Leur diabète est apparu au début de la seconde enfance. M. Mauriac voit apparaître chez ces enfants un syndrome particulier que nous allons analyser d'après l'observation publiée en 1930.

C'est d'abord une hépatomégalie variable à son début (foie accordéon), progressive, puis, en apparence, fixée dans des limites très étendues. Ce foie détermine une voussure abdominale bien visible de face et encore plus saisissante de profil. Cette voussure est plus marquée dans la position debout et intéresse surtout la région hypogastrique. A la palpation, on trouve un foie occupant le tiers ou la moitié de la cavité abdominale et refoulant la masse intestinale en bas et à gauche. Cette hypertrophie est totale. Le lobe gauche occupe une partie de la région

splénique et toute la région épigastrique, son bord inférieur presque horizontal arrivant auprès de l'ombilic. Le lobe droit remplit le flanc droit et une grande partie de la fosse iliaque droite, arrivant presque à la crête iliaque. La percussion montre qu'il ne s'agit pas d'un foie abaissé, la limite supérieure atteignant la région mamelonnaire. La surface hépatique est absolument lisse, de consistance égale, plus dure d'ailleurs qu'il n'est normal. On ne sent aucune saillie, aucun sillon. Le bord inférieur est net et conserve sa minceur. L'indolence à la palpation est complète.

Cette hépatomégalie est isolée et ne s'accompagne pas de splénomégalie. Une circulation collatérale très nette apparaît sous la peau; elle varie, d'ailleurs, avec l'hépatomégalie avant sa fixation. Jamais on ne note d'hyper-tension portale, ni d'ascite.

Les troubles de la croissance frappent les parents; les enfants ne grandissent pas. Il s'agit d'un véritable nanisme. Ils apparaissent plus petits et plus jeunes que les enfants de leur âge. Ce retard de la croissance porte sur tous les segments du corps; le poids est faible pour l'âge, mais il est proportionné à la taille. Il s'agit d'enfants gras, et leur graisse de couverture est très inégalement répartie. L'enfant donne l'impression de s'élargir, de se tasser. La face est joufflue, elle prend un peu l'aspect en pleine lune; le cou est enfoncé dans les épaules; le thorax est gras; la peau du ventre est infiltrée de graisses, les fesses et les cuisses prennent un développement exagéré par rapport aux autres parties du corps. Il faut noter que c'est dans ces régions que se font surtout les piquûres d'insuline. C'est alors une cellulite, du type de la lipo-dystrophie de Depiscer.

Malgré tout, l'enfant est à l'aise; il s'amuse, travaille, n'est pas essoufflé dans les premiers temps; puis un es-

soufflement apparaît quand le foie est momentanément fixé.

Sous l'influence de l'insuline associée à des vitamines A et D, l'enfant grandit, mais le foie reste stationnaire.

Au point de vue biologique, on trouve une hyperglycémie à jeun, une glycosurie élevée. L'acide acétique et l'acide B. oxybutyrique sont augmentés dans les urines.

Il s'agit donc d'un diabète authentique nécessitant une cure insulinique.

M. le Professeur Dupérié et Maupetit ont publié (*Gaz. Hebd. des Sc. Méd. de Bordeaux*, 23 septembre 1934), une observation très intéressante que nous allons analyser. Il s'agit d'un enfant de 7 ans, pupille de l'assistance publique dont les antécédents héréditaires sont inconnus. Cet enfant est apporté le 13 mars 1932 à l'hôpital des enfants avec le diagnostic d'appendicite; celui-ci n'est pas confirmé. C'est un enfant qui a une taille et un poids au-dessous de la normale. Il a un foie qui déborde de trois travers de doigt le rebord des fausses côtes. Il n'y a pas de splénomégalie. L'enfant présente tous les signes cliniques d'un coma diabétique, d'ailleurs l'analyse d'urine pratiquée sur 500 cc. confirme le diagnostic.

Analyse des urines :

Densité : 1.026.

Urée : 6 gr. 3 pour 1.000.

Coefficient de Maillar : 0.16.

Albumine : quantité supérieure à 2 grammes pour 1.000.

Glucose : 33 gr. pour 1.000.

Acétone : présence assez abondante.

Urobiline : excès.

Il est prescrit le traitement suivant : insuline, 100 unités (endopancrine) en 24 heures; après chaque injection, lait sucré (800 gr. lait et 100 gr. de sucre); goutte à goutte rectal glucose à 50 % (500 cc.), eau de Vichy bicarbonatée solucamphre.

Le 15 mars au matin, l'enfant sort du coma, fatigué, abattu, mais non désorienté. On continue le traitement, mais avec 60 unités d'insuline seulement. Le soir, vers 19 heures, l'enfant est somnolent, la dyspnée reparait, les pupilles se dilatent, les réflexes sont conservés, l'insensibilité aux piqûres et au pincement apparaît, le cœur s'assourdit, l'abdomen se ballonne. Depuis le matin, l'enfant n'a pas uriné. Un sondage pratiqué ramène 100 cc. d'urine dans laquelle le sucre a augmenté ; mais il n'y a plus d'acétone. A minuit et demi, l'enfant meurt après une convulsion. Il n'a jamais été pratiqué de glycémie.

Cet enfant, un ou deux mois avant son entrée à l'hôpital, avait déjà fait deux ou trois crises pendant lesquelles l'enfant gardait sa connaissance complète, restait étendu, plus ou moins inerte, sans paralysies, pâle, et sans doute les pupilles dilatées. En 24 heures, la crise passait, mais pendant 8 à 10 jours l'enfant restait fatigué et très pâle. Le médecin interpréta ses crises comme des crises de vers. Jamais l'enfant ne fut considéré comme diabétique.

A l'autopsie, il fut trouvé un foie volumineux. Ce foie, conservé deux ans dans le formol, montra une surcharge glycogénique importante. Les autres organes ne montraient rien de particulier, sinon le cœur, dont les parois du ventricule gauche étaient fortement hypertrophiées.

Le Professeur Robert Debré connaît, d'autre part, un enfant de treize ans, diabétique depuis dix ans, chez qui ce syndrome nouveau est apparu.

II. — Maladie glycogénique du foie

Elle est encore appelée maladie de Von Gierke - Van Creveld.

C'est un syndrome d'origine congénitale, quelquefois familial, qui apparaît dès le premier âge ou la petite en-

fance et ne relevant ni de la syphilis, ni d'aucune autre infection.

Cette affection peut atteindre différents organes, mais prédomine le plus souvent sur le foie et, par conséquent, réalise le tableau de « l'hépatomégalie glycogénique ».

Son début est presque toujours insidieux. Le premier signe capital est l'hépatomégalie, la même décrite dans le paragraphe 1^{er}; elle ne subit pas les variations du « foie accordéon ». Ici, il est quelquefois impossible d'introduire la main entre le bord inférieur du lobe droit du foie et l'arcade de Fallope. Il n'y a ni splénomégalie, ni circulation collatérale, ni ascite. Le plus souvent, il n'existe pas de troubles digestifs. Au bout d'un certain temps d'évolution, cette hépatomégalie s'accompagne, d'une part, de troubles importants du développement; d'autre part, de troubles dans la répartition du tissu adipeux.

Ces troubles du développement analogues à ceux du premier syndrome sont inconstants, s'accompagnent quelquefois de troubles du développement intellectuel. A la radiographie, on note un retard dans l'ossification, en particulier des os du corps.

Le syndrome adipeux est assez particulier; ce ne sont pas des enfants obèses, mais la graisse s'accumule dans certaines régions (joues, cou, thorax, abdomen), alors que d'autres restent grêles et maigres (membres, fesses). L'ensemble réaliserait à première vue celui des adiposo-génitaux, mais en réalité, il n'y a aucun trouble génital, et les organes sont normaux.

A ces troubles principaux s'ajoutent quelques troubles inconstants et accessoires, troubles des phanères (hypertrichose ou absence de poils), pigmentation anormale (cas de Smith et O'Flynn), troubles nerveux, avec crises convulsives, anémie légère, etc...

Ce syndrome clinique particulier s'accompagne d'un syndrome biologique spécial qui porte avant tout sur le métabolisme des hydrates de carbone et qui a été caractérisé de la façon suivante par Van Creveld.

1° *Hypoglycémie à jeun, avec acétose urinaire constante, le plus souvent bien tolérée, parfois s'accompagnant de vertiges, de vomissements;*

2° *Réponses anormales aux épreuves de l'ingestion de glucose, soit isolée, soit combinée à l'injection d'adrénaline :*

- a) *Elévation faible et lente du taux du sucre sanguin avec retour lent et hypoglycémie secondaire profonde et durable, sans glycosurie, après ingestion de glucose;*
- b) *Elévation modérée de la glycémie, augmentation de l'acétose après injection d'adrénaline;*
- c) *Elévation à peine plus marquée de la glycémie, après épreuve combinée de glucose et d'adrénaline.*

3° *Modification du glycogène sanguin dont le taux est augmenté, la glycogénolyse après incubation à 37° pendant deux jours étant diminuée;*

4° *Modification du taux de l'acide lactique avec non élévation après injection d'adrénaline;*

5° *Acétonurie soit constante, soit intermittente, peu modifiée par les régimes ou les injections de choline;*

6° *Modifications légères de la lipémie avec excès de cholestérol;*

7° *Absence de troubles des protides.*

Les courbes glycémiques semblent donc indiquer une insuffisance surrénale.

Des biopsies ont été faites dans le foie, et il a été trouvé une surcharge en glycogène considérable. Mais le glycogène peut aussi s'accumuler ailleurs : dans le cœur et les reins principalement, ainsi que l'ont montré les autopsies.

III. — Stéatose massive du foie

C'est le syndrome surtout décrit par Debré, Sémelaigne, Normand et Gilbrin.

Il s'agit d'une affection congénitale, d'évolution chronique, relativement bien supportée, de caractère parfois familial, constatée dès le premier âge, ou dès la petite enfance, n'ayant aucun lien avec une infection, en particulier avec la syphilis héréditaire.

Ici même, hépatomégalie considérable, sans splénomégalie, ni signes d'hypertension portale, même retard de la croissance et même répartition anormale des graisses de couverture qui est caractéristique chez certains sujets dont les membres inférieurs tout au moins ne sont pas toujours aussi grêles que précédemment. Il y a une hypotrophie des muscles fessiers et des muscles de la cuisse. Ces masses musculaires, aux réflexes tendineux normaux, ne forment plus de masses appréciables et dures, lorsque les sujets les contractent. Cette hypotrophie musculaire explique pour une part les troubles de la marche rencontrés chez certains malades : les uns tombent facilement en avant, lorsqu'ils butent contre un obstacle si petit soit-il, un autre a une démarche de « canard » comme dans certaines myopathies et tombe souvent lorsqu'il n'est pas en terrain plat. Chez tous existe un retard de la marche et de la capacité de se tenir debout.

Ce tableau clinique est complété par le syndrome biologique suivant. Il existe des troubles du métabolisme des

et Priesel, présentait un syndrome diabétique authentique);

3° Syndrome adiabétique (Von Gierke - Van Creveld - Debré). Cependant, dans ce dernier syndrome, le fait le plus frappant est, d'une part, la succession possible chez un même malade de courbes rappelant l'insuffisance surrénale, et de courbes à allure diabétique rappelant l'insuffisance insulino-pancréatique; et, d'autre part, qu'aucun chiffre de la glycémie, à jeun, aucune courbe provoquée de glycémie, ne peuvent être considérés comme spécifiques. S'agirait-il donc d'une simple coïncidence que de voir le diabète coexister avec le syndrome d'hépatomégalie? Sans doute, il existerait une singulière parenté morbide entre ces différents syndromes. Il existe — on le voit — des échelons intermédiaires entre le diabète infantile et les polycories. D'autre part, Neuteboom, dans son travail sur l'hépatomégalie glycogénique, constate que l'insuline (jusqu'à 60 unités par jour) fait augmenter la tolérance pour les hydrates de carbone, et le garçon de treize ans, dont il rapporte l'observation, voit ainsi sa croissance se faire.

Toute la pathologie du système glandulaire qui règle le métabolisme des glucides, ne se résume pas dans le syndrome d'hyperglycémie et le syndrome d'hypoglycémie, réalisés isolément à l'état pur. Bien des états mixtes existent qui doivent passer inaperçus.

Ces syndromes diffèrent encore au point de vue anatomique : Debré, Van Creveld, Grenet ont trouvé un foie rassasié de graisse; Von Gierke, dans un cas, a trouvé une surcharge en glycogène du foie, dans un autre un foie bourré de graisse et de glycogène; Dupérié montre une surcharge glycogénique importante de la plupart des cellules hépatiques, une légère stéatose des cellules restantes dans un foie conservé deux ans dans du formol à 10 %. Mais il ne faudrait trouver là aucune différence essen-

tielle, les mutations de substances hydrocarbonées en substances grasses étant bien connues depuis Claude Bernard.

Il est donc assez naturel qu'on ait songé à réunir ces syndromes en une entité particulière.

Cependant, il ne faudrait pas considérer que ces différents syndromes soient toujours congénitaux ou de la première enfance. En effet, quelques observations qui ont été publiées prouvent que le syndrome peut apparaître plus tard. Le Professeur Mauriac a eu la chance en quelque sorte d'assister à son installation, ayant même constaté des variations de volume du foie avant que l'hépatomégalie ne soit momentanément fixée, puis à sa disparition.

L'hépatomégalie est peut-être le symptôme le plus évident et le premier constaté, c'est lui qui signe en quelque sorte la maladie. Il ne faudrait pas croire, cependant, qu'il soit le premier accident réel : l'hépatomégalie est quelquefois secondaire aux troubles du métabolisme hydrocarboné.

Les enfants soignés par le Professeur Mauriac, sont des diabétiques authentiques, et ce n'est qu'après plusieurs mois ou plusieurs années d'une cure insulinique régulière que l'hépatomégalie est apparue, en même temps que la croissance subissait un temps d'arrêt et que l'infiltration des tissus se produisait.

Mais il faut remarquer que ce syndrome que nous avons décrit apparaît lorsque les diabètes sont mal équilibrés.

Ce syndrome est-il familial ? Ellis nous rapporte l'observation de deux sœurs présentant les traits classiques de la Von Gierke's glycogenic disease; de même, Debré nous donne les observations d'un frère et d'une sœur. S'agit-il d'une simple coïncidence ?

DIAGNOSTIC DIFFÉRENTIEL

A lire les caractères si particuliers de ces syndromes, il semble que le diagnostic différentiel doive être facile; pourtant, il est des états morbides qui pourront, dans une certaine mesure, induire le médecin en erreur.

Il est bien entendu que chez ces enfants, il ne peut être question d'hépatites infectieuses, subaiguës ou chroniques et, en particulier, d'hépatite hérédo-syphilitique. Il n'a jamais été trouvé, d'après des recherches minutieuses, aucun antécédent syphilitique chez les parents des petits malades. Aucun d'eux ne présentait de stigmates d'hérédosyphilis, le volume de la rate en particulier est normal. Les réactions sérologiques sont toujours négatives chez les parents et les enfants.

Il est également facile d'éliminer les hépato-splénomégalias familiales avec rétention de sels biliaires. Il existe bien ici une hépatomégalie et un retard considérable du développement, mais aussi une splénomégalie importante, une rétention chronique des sels biliaires avec prurit chronique, parfois très intense et un ictère fréquent. Ce syndrome voisine des cirrhoses biliaires n'a rien de commun avec les différentes hépatomégalias signalées dans ce travail.

Un groupe morbide doit retenir plus longtemps notre attention; c'est celui des lipoïdoses et, en particulier, la maladie de Niemann Pick et la maladie de Gaucher, car elles présentent avec les syndromes qui nous occupent certaines ressemblances cliniques et biologiques. Ce sont des hépatomégalias qui s'accompagnent toujours de splénomégalie et quelquefois d'une pigmentation jaune brun, ou d'une forte pâleur, sans pigmentation de la peau, dans

les parties découvertes; de plus, il existe des troubles nerveux qu'on ne trouve pas chez nos malades. Comme la maladie de Gaucher, la maladie de Niemann Pick est une lipoïdose avec infiltration lipoïdique de tout le système réticulo-endothélial, envahissant même dans le foie la cellule hépatique elle-même (cérébrosides dans la maladie de Gaucher, phosphatides dans la maladie de Niemann Pick), sans troubles du métabolisme hydrocarboné. Enfin, l'évolution rapide en est fatale le plus souvent (cachexie et mort en quelques mois, comme dans la maladie de Niemann Pick, ou au bout d'un temps beaucoup plus long comme dans la maladie de Gaucher). Or, les différents syndromes que nous avons décrits ont, comme nous allons le voir, une évolution lente, chronique et permettent une longue survie.

De même, il ne peut être question de la maladie de Schüller-Christian. C'est aussi une dyslipoïdose; elle se caractérise par la surcharge xanthomateuse du tissu réticulo-endothélial. Le diagnostic est facile du fait de la tétrade symptomatique: ostéoporose lacunaire à prédominance crânienne, exophtalmie, diabète insipide, retard de la croissance.

PATHOGENIE

Comment éclairer la pathogénie de ces syndromes ? C'est une question qui a été très débattue et qui n'est pas encore résolue.

Les auteurs allemands, dont l'attention était restée fixée sur le rôle du glycogène, ont cherché à expliquer de diverses manières l'impossibilité de mobiliser le glycogène hépatique, qui serait à leurs yeux le phénomène de base,

expliquant l'hypoglycémie à jeun et la faible augmentation de la glycémie par l'injection d'adrénaline ou l'ingestion de glucose. Ils ont invoqué la persistance d'un glycogène fœtal. Nous savons par de nombreux faits expérimentaux que le glycogène existant dans la vie embryonnaire et aussi peu après la naissance est fonctionnellement différent de celui qu'on rencontre chez l'adulte, mais se conduit de même manière que dans le trouble du glycogène. Ceci cadrerait bien avec la notion d'une maladie congénitale. Mais cette hypothèse ne vaut que pour les nourrissons et ne peut s'appliquer aux grands enfants. L'impossibilité de mobiliser le glycogène hépatique serait-il dû à une insuffisance du pouvoir diastasique sanguin (c'est-à-dire : les ferments sont-ils en quantité normale dans le sang) ?

Cette hypothèse s'est montrée inexacte, car le sang et l'urine des malades ont montré une activité diastasique normale.

Comment le glycogène est-il protégé d'une telle façon dans cette maladie ? Forme-t-il un composé avec les protéines, ou avons-nous affaire à une autre modification du glycogène en dehors même de la question d'un autre polysaccharide chimique ? La question d'un glycogène qui, par exemple, serait difficile à transformer par suite d'une liaison anormale à des protéines (hypothèse de Unshelm) a été étudié par Van Creveld et W. Bendien. Ils n'ont pas trouvé de preuves de l'existence d'une combinaison particulière du glycogène chez leurs malades.

Puis ce fut l'hypothèse que le trouble du glycogène serait lié à un trouble hormonal.

a) Hyperinsulinisme ? On pourrait, en effet, se demander si la cure insulinique prolongée n'est pas responsable de l'accumulation de glycogène ou de graisse dans le foie, d'autant que Van Creveld cite un cas de Welder, Alen,

Power et Robertson dans lequel on voit l'hyperinsulinisme s'accompagner d'un gros foie bourré de glycogène. Mais il n'est guère possible d'admettre cette pathogénie dans les cas où aucun signe d'hypersulinisme n'est constaté, exception peut être faite du premier cas de Von Gierke où l'on trouve des surrénales atrophiées et peut-être aussi le malade décrit par Bellinghan, Smith et O'Flynn, qui montrait une pigmentation marquée et une croissance anormale des cheveux.

b) Troubles du fonctionnement de l'hypophyse ? Van Creveld n'a jamais trouvé d'anomalies du métabolisme du chlore, dans lequel, pour cet auteur, l'hypophyse interviendrait. La réaction d'Ascheim-Zondeck, pratiquée sur l'urine des malades, a été négative. La radiographie de la selle turcique n'a jamais rien montré d'anormal.

c) Corps thyroïde ? Il a été donné aux malades des extraits secs de corps thyroïdien, on n'a noté aucune influence sur le métabolisme.

Neuteboom a émis l'hypothèse que ces troubles étaient dûs à des traumatismes obstétricaux intéressant la partie supérieure et centrale de la moëlle thoracique. Il a fait des recherches sur ces traumatismes qui ont mis en évidence en particulier l'influence nuisible de la congestion sur le système nerveux. Expérimentalement, pour reproduire cette stase sanguinaire dans un segment spécial de la moëlle épinière, il a essayé de différentes façons de réduire le volume des tissus qui passent le foramen intervertébral de lapins âgés de 2 à 3 mois. Chez un de ces lapins, après avoir suscité un trouble d'innervation entre C1 et C2 et entre C5 et C6, il s'est manifesté une maladie qui montrait beaucoup de ressemblances avec l'observation qu'il rapporte: hépatomégalie, troubles de la croissance, glycémie à jeun normale ou un peu trop élevée; après injection d'adrénaline, élévation normale du

sucré sanguin, après injection d'insuline, un abaissement normal ou trop lent de la glycémie, une teneur du sang en cholestérol et en corps cétoniques normale. Nous croyons rejeter cette hypothèse, car dans aucune observation autre que celle de Neuteboom, il n'a été vu un accouchement dystocique.

Le Professeur Mauriac conclut qu'il est impossible d'expliquer un tel état morbide en cherchant une origine purement hépatique; il est amené à envisager un trouble pluri-glandulaire demandant une thérapeutique appropriée. C'est la même notion sur laquelle il a souvent insisté à propos du diabète qui, à ses yeux, « est moins souvent la conséquence d'une influence pancréatique pure que d'un vice de régulation neuro-endocrino-sympathique », c'est à la même opinion qu'aboutit M. Debré quand il écrit que ces hépatomégalias polycoriques sont fonction d'un trouble neuro-endocrinien. Nous devons aussi considérer que les gros foies des enfants diabétiques surviennent dans les diabètes mal soignés ou difficiles à équilibrer.

Le mécanisme de la glycogénèse hépatique n'est pas aussi simple que le décrivait Cl. Bernard. Le pancréas, mais aussi la thyroïde, l'hypophyse, les surrénales y participent, et dans les gros foies glycogéniques il est difficile de dissocier le trouble d'une seule glande. Dans les observations du Professeur Mauriac, l'insuffisance pancréatique semble jouer un rôle de premier plan, comme dans les observations de Priesel et Wagner, et d'Unshelm. Nous allons relater un fait expérimental, qui nous fera pénétrer plus avant dans la connaissance de la pathogénie de ces gros foies : avec E. Aubertin, le Professeur Mauriac avaient maintenu en vie, pendant seize mois, grâce à l'insuline, un chien diabétique par pancréatectomie. Après des incidents divers, l'animal mourut; à l'ouverture du

cadavre, ils furent surtout frappés par l'existence d'un gros foie.

L'examen microscopique révéla, outre une dégénérescence graisseuse hépatique prononcée, des lésions de néphrite parenchymateuse avec tuméfaction trouble des cellules; le glycogène ne fut malheureusement pas recherché. Un cas semblable de dégénérescence du foie chez un chien diabétique a été signalé par Fescher et Mac Leod; d'après ce que les expérimentateurs bordelais avaient constaté, il leur avait semblé qu'ils pouvaient incriminer un défaut de sécrétion externe du pancréas; certains troubles d'anasarque présentés par leur chien avaient disparu sous l'influence de la pancréatine et, dès cette époque (1929), ils se demandaient si l'hépatomégalie graisseuse ne relevait pas d'une insuffisance pancréatique totale, aussi bien exocrine qu'endocrine. Dans l'intimité du pancréas, la séparation entre ces deux fonctions n'est pas aussi absolue que le laissent supposer les traités classiques; et M. La Barre a bien montré que la sécrétion du suc pancréatique provoquée par l'introduction d'acide chlorydrique dans le duodénum s'accompagne d'une sécrétion accrue d'insuline.

Récemment, dans un très beau travail, M. Valdiguié ayant prélevé les organes de chiens dépancratés, morts dans le coma après suppression d'insuline, constate une dégénérescence graisseuse massive du foie et aussi des reins. Nous devons, en effet, considérer qu'il existe un « rein diabétique », dont la caractéristique est l'infiltration glycogénique (Armani-Ehrlich).

Valdiguié semble accuser l'interruption de l'insuline ; mais il manque à son étude l'examen des organes d'un chien dépancraté avant la suppression de l'insuline. MM. les Professeurs Aubertin et Mauriac sont persuadés

que chez des animaux diabétiques de longue date, on trouverait la même dégénérescence du foie.

Rendant compte de deux protocoles d'autopsie de deux hommes diabétiques chez lesquels existe la dégénérescence graisseuse du foie, M. Valdiguié remarque que le pancréas externe est indemne. Ces malades ne présentent aucun signe d'insuffisance pancréatique. Le mécanisme invoqué par MM. les Professeurs Aubertin et Mauriac ne jouerait donc pas. Pourtant, les recherches récentes d'Aubertin, Lacoste et Castagnou montrent que la suppression expérimentale de la sécrétion externe du pancréas par ligature des canaux excréteurs entraîne une dégénérescence hépatique centro-lobulaire absolument typique; la première hypothèse était donc exacte : la suppression de la sécrétion externe du pancréas est suivie de lésions graves de la cellule hépatique.

Si les différentes fonctions d'une même glande ne sont pas indépendantes les unes des autres, il est encore plus hasardeux « d'isoler le fonctionnement d'une glande de celle de sa voisine, et on peut toujours se demander si l'effet obtenu expérimentalement n'est pas la résultante d'un mécanisme complexe, car le système endocrinien forme un ensemble coordonné, telle glande réagissant de façon différente, suivant l'état physiologique de telle autre glande. L'équilibre humoral n'est que la résultante d'un accord admirable dont nous sommes bien en peine de saisir tous les rouages. » Aussi, dans ces syndromes comme ceux que nous étudions, est-il bien illusoire de vouloir tout rapporter à un système glandulaire; on ne s'engage donc pas beaucoup en parlant de syndrome pluriglandulaire.

Dans la répartition anormale de la graisse de couverture, thyroïde et hypophyse interviennent sans doute. Sui-

vant l'expression de M. le Professeur Dupérié, il y aurait une cascade d'influences endocrines.

Nous voudrions enfin insister sur les troubles de la croissance qui sont si particuliers aux enfants dont nous traçons l'histoire. Chez le chien dépancréaté, nous observons de la xerophthalmie, des éruptions cutanées, aussi le Professeur Mauriac s'est demandé « si l'extirpation du pancréas ou son insuffisance fonctionnelle n'entraînerait pas des troubles de carence se rapprochant de l'avitaminose A. »

Nous n'avons là que des hypothèses, mais qui méritent d'être émises au terme de cette étude.

EVOLUTION

Ces différents syndromes ont une allure chronique et permettent, autant qu'on puisse en juger, une survie prolongée.

Dans le diabète avec hépatomégalie, nous voyons à la longue tous les signes qui s'étaient surajoutés au diabète initial s'atténuer, puis disparaître à peu près complètement. L'hépatomégalie, dans sa régression, donne encore l'impression d'un foie accordéon. Nous voyons ce foie diminuer de volume, puis augmenter, puis enfin diminuer et ne plus dépasser les fausses côtes, la circulation collatérale disparaître. Pendant longtemps, les enfants restent des infantiles; ils sont bouffis, cyanosés ont un gros ventre. Mais sans qu'on en saisisse la raison, sans que rien n'ait été modifié dans le régime, ou le traitement, nous voyons le tableau clinique changer, la puberté apparaître, l'enfant se développer, se former, grandir. Le diabète subsistera, les enfants seront un peu gros, un peu bouffis

peut-être, mais mèneront une vie normale, et on ne les remarquera pas parmi la jeunesse.

Dans les syndromes, Von Gierke - Van Creveld, les enfants ont l'apparence d'une bonne santé; la croissance suit un développement parallèle à la normale bien qu'inférieure à elle; ils n'ont pas tendance à combler ce retard et à se rapprocher de la taille moyenne de leur âge. L'augmentation en poids est un peu inférieure à la normale; on pourrait peut-être chercher cette explication dans certains cas, dans la diminution relative des graisses de couverture. Le développement psychomoteur est satisfaisant; l'intelligence paraît normale, sauf en certains cas. Debré nous rapporte une observation où l'enfant est devenu normal quant à la physionomie et à l'aspect général. Cependant, les troubles du métabolisme des hydrates de carbone existent toujours. Mais ces troubles varient d'un moment à l'autre chez le même enfant, tantôt allure d'insuffisance insulino-pancréatique, tantôt allure d'insuffisance des surrénales; et, de même, varient d'un enfant à l'autre. Les troubles du métabolisme des graisses persistent aussi: cholestérol et lipides sont augmentés dans le sang, où les urines contiennent des corps biréfringents d'origine lipodique. Ces enfants ont, d'autre part, une tendance anormale à l'acétonurie.

Dans d'autres cas, c'est un diabète qui succède au syndrome de Von Gierke - Van Creveld, diabète qui évoluera comme un diabète infantile.

Dans de nombreuses observations, ces enfants ont résisté aux infections habituelles de leur âge, rougeole, varicelle, coqueluche; toutes ces maladies ont eu une évolution normale.

Les cas mortels sont rares (cas de Von Gierke, cas de Dupérié et Maupetit). Dans ce dernier cas, mort dans coma

diabétique. Avions-nous peut-être affaire à un diabète ignoré et mal soigné ?

TRAITEMENT

Aucune thérapeutique symptomatique, ni spécifique ne peut être envisagée du fait que la pathogénie n'est encore qu'à la période des hypothèses.

On ne peut formuler une médication active que dans un diabète confirmé et que dans les troubles du métabolisme des hydrates de carbone à allure d'insuffisance insulino-pancréatique : ici cure d'insuline et régime approprié, car un diabète bien équilibré par l'insuline ne doit pas présenter d'hépatomégalie glycogénique.

On a recommandé un régime peu abondant à base d'hydrates de carbone et pauvre en graisse, lorsque l'hypoglycémie et l'acétonurie apparaissent; or, un régime riche en hydrates de carbone ne paraît pas favoriser l'accumulation du glycogène.

Bien qu'on puisse soupçonner une atteinte du lobe antérieur de l'hypophyse, les extraits hypophysaires ne déterminent aucune modification ni clinique, ni humorale. Les autres extraits glandulaires, surtout thyroïdien, ont été essayés également ; d'autres auteurs ont conseillé l'adrénaline, l'extrait hépatique. Mais ces thérapeutiques n'ont entraîné aucune amélioration.

Nous croyons qu'une médication pluriglandulaire associée aux vitamines A et D, serait sans doute à conseiller.

En 1932, Best et Haussmann ont montré que la choline pourrait empêcher la production d'une surcharge graisseuse du foie chez des rats normaux, soumis à un régime

riche en graisse. Elle peut même diminuer la dégénérescence graisseuse du foie. Van Creveld a institué cette nouvelle thérapeutique chez deux enfants; il a constaté que, durant la prise de choline, l'élimination de corps cétoniques avait fortement diminué. Mais il n'a constaté de modifications ni de la glycémie, ni du taux du glycogène sanguin, ni du cholestérol.

Unshelm et Harnapp ont préconisé la radiothérapie. Nous ne connaissons pas les résultats.

Le Professeur R. Debré s'est abstenu de toute médication active, et ses enfants suivent une vie sensiblement normale : « Les cas qu'il présente donnent raison à son abstension thérapeutique », dit-il.

CONCLUSIONS

I. — Un groupe nosologique a été isolé dans ces dernières années, c'est celui des hépatomégalias de surcharge, que l'on a appelées hépatomégalias polycoriques. (Debré).

II. — Dans l'incertitude où nous nous trouvons concernant la pathogénie de ces hépatomégalias, nous sommes dans l'obligation de les classer en partant des données de la clinique. Or, le trouble du métabolisme des hydrates de carbone paraît être un des caractères les plus constants; on peut donc provisoirement classer les gros foies de surcharge en trois catégories :

a) Les gros foies polycoriques survenant au cours d'un diabète confirmé, traité par l'insuline;

b) Les gros foies polycoriques précédant l'apparition d'un diabète : syndrome prédiabétique;

c) Les gros foies polycoriques « adiabétiques », mais qui s'accompagnent pourtant de troubles glandulaires variables portant sur les hydrates de carbone et qui semblent être tantôt d'origine surrénale, tantôt d'origine pancréatique.

III. — Il ne faut pas considérer ces syndromes comme étant congénitaux, ou de la toute première enfance. Ils peuvent apparaître chez des enfants de la seconde enfance.

IV. — Ces syndromes ont une allure chronique, mais peuvent s'amender à la longue, parfois s'effacer complètement; ils permettent une survie prolongée.

V. — La pathogénie n'est encore qu'à l'ère des hypothèses. Sans doute faut-il orienter les recherches dans un trouble neuro-endocrinien.

VI. — Le diagnostic doit être facile en s'entourant de tous les examens possibles. Mais le tableau clinique avec l'hépatomégalie, l'arrêt de la croissance, le trouble dans la répartition des graisses de couverture s'impose souvent de lui-même.

VII. — La thérapeutique peut se montrer puissante que dans un diabète confirmé, car il semble que le gros foie de surcharge n'apparaisse que chez des enfants dont le diabète est mal équilibré; d'où nécessité d'établir de façon très rigoureuse la cure insulinique.

Dans les cas « prédiabétiques » ou « adiabétiques » on pourra essayer une médication endocrinienne et vitaminée.

SERMENT

En présence des Maîtres de cette Ecole, de mes condisciples, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la médecine.

Je donnerai mes soins à l'indigent et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail. Admis dans l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe; ma langue taira les secrets qui me seront confiés, et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs, ni à favoriser le crime.

Reconnaissant envers mes maîtres, je tiendrai leurs enfants et ceux de mes confrères pour des frères, et s'ils devaient apprendre la médecine, ou recourir à mes soins, je les soignerai sans salaire, ni engagement.

Si je remplis ce serment sans l'enfreindre, qu'il me soit donné de jouir heureusement de la vie et de ma profession, honoré à jamais parmi les hommes. Si je le viole et que je me parjure, puissé-je avoir un sort contraire.

Vu :

Le Doyen,

Pierre MAURIAC.

Vu, bon à imprimer :

Le Président de thèse,

Pierre MAURIAC.

Vu et permis d'imprimer :

Bordeaux, le 14 Décembre 1938.

Le Recteur de l'Académie.

G. BOUSSAGOL.

BIBLIOGRAPHIE

- AUBERTIN et MAURIAC (P.). — Sur un chien dépancréaté, maintenu en vie pendant 15 mois par l'insuline, *Compte rendu de la Soc. de Biol.* (t. C, II, 1929, p. 52).
- BICKEL (M.). — Accès d'hypoglycémie convulsive précédant un diabète juvénile grave, *Soc. Méd. des Hôp.*, 26 octobre 1934.
- BIEDERMANN et HERTZ. — *Zur Glykogenspeicherkrankheit Z. Kinderh.*, 1934.
- BEST (C.-H.). — *J. Physiol., Camb.*, 1932., LXXV, 405.
- BJÖRUM (A.). — The occurrence of fatty liver in families, *Acta Paediatrica*, 1926-1927.
- BISCHOFF (G.). — Zum Klinischen Bild der Glykogenspeicherrüngskrankheit, *Zeits f. Kind*, 1932.
- COMBY. — Maladie glycogénique du foie, *Société Médicale des Hôpitaux*, juin 1934.
- *Archives des Mal. des enfants*, août 1934.
- *Bul. et Mém. Soc. Hôp. Paris*, 1934 (p. 1.041).
- CREVELD (S. Van). — Un cas d'hypoglycémie avec acétonémie chez un enfant, *Soc. Méd. des Hôp. Paris*, 1928.
- Glycogen Disease, *Archives of disease in Childhood*, février 1934.
- Investigations on Glycogen Disease, *Arch. of disease in Childhood*, 1934.

DEBRÉ (R.). — Les polycories viscérales, *Presse Médicale*, n° 40, 18 mai 1935.

DEBRÉ (R.) et SÉMELAIGNE (G.). — Stéatose hypertrophique du foie chez un nourrisson, *Presse Médicale*, 1930.

— Les polycories, *Presse Médicale*, 18 mai 1935.

— Les polycories, *Presse Médicale*, 18 mai 1935.

— L'hépatomégalie polycorique, *Presse Médicale*, 29 mai 1935, n° 43, page 857.

DEBRÉ (R.), SÉMELAIGNE (G.) et GILBRIN (E.). — Les gros foies de l'enfance, *Rapport au Congrès International de l'Insuffisance hépatique*, Vichy, 1937.

— Les hépatomégalies polycoriques, *Revue Médico-Chirurgicale des Maladies du Foie, du Pancréas et de la Rate*, tome XII, n° 6, 1937.

— L'hépatomégalie polycorique et son évolution, *Soc. Méd. des Hôp. de Paris*, 1^{er} avril 1938.

DEBRÉ (R.), SÉMELAIGNE (G.), NACHMANSON et GILBRIN (E.). — Hépatomégalies polycoriques, *Soc. Méd. Hôp. Paris*, 15 juin 1934.

DEBRÉ (R.), SÉMELAIGNE (G.), LAMY et GOIFFON. — Hépatosplénomégalie familiale avec rétention de sels biliaires, *Soc. de Pédiatrie*, 20 mai 1930.

DUPÉRIÉ et MAUPETIT (R.). — Hépatomégalie glycogénique, coma acidotique terminal avec glycosurie, *Gaz. Hebd. des Sc. Méd. de Bordeaux*, 23 septembre 1934.

ELLIS (R.-W.-B.). — Hepatomégalia glycogenica with infantilism in two sisters, *Proc. of the R. Soc. of Med.*, mai 1934.

- FIESSINGER (Noël). — Les gros foies de surcharge, *Bull. Assoc. des Méd. de Lang. Franç. de l'Amérique du Nord*, avril 1935.
- GIERKE (Von). — Glykogenspeicherkrankheit der leben on nieren, *Beitr. Z. Path. An. in Z. Allg. Path.*, 1929.
- GILBRIN. — L'hépatomégalie polycorique, *Progrès Médical*, 9 juillet 1938.
- GRENET, LEVENT et MOURUT. — Hypertrophie chronique du foie (stéatose hépatique), *Soc. de Pédiatrie*, 21 juin 1932.
- LABBÉ (M.). — Diabète et infantilisme, *Bull. Soc. Hôp. Paris*, 1934 (page 1235).
- LABBÉ (M.) et GRINGOIRE (J.-D.). — La croissance chez les diabétiques, *Bull. Soc. Hôp. Paris*, 1934 (page 1230).
- LAROCHE (Guy), LELOURDY et BUSSIÈRE (J.-A.). — Un cas d'hypoglycémie spontanée avec accidents nerveux graves, *Bull. et Mém. de la Soc. Méd. Hôp. Paris*, 2 et 23 mars 1928.
- Les hypoglycémies spontanées chroniques, *Presse Médicale*, 25 avril 1928.
- LAVIAL (P.-L.-R.). — *La maladie de Schüller-Christian*. Thèse, Bordeaux, 1938.
- LOESCHKE (A.). — Zür Klinik der glykogen speicheringskrankheit (Von Gierkeschekrankheit). *Zeits. f. Kind*, 1932.

MAURIAC (P.). — Gros ventre, hépatomégalie, troubles de la croissance chez les enfants traités depuis plusieurs années par l'insuline, *Soc. de Méd. et de Chir. de Bordeaux*, 22 mai 1930.

— *Gazette hebdomadaire des Sc. Méd. de Bordeaux*, 29 juin 1930.

— Hépatomégalias de l'enfance avec troubles de la croissance et du métabolisme des glucides, *Paris Médical*, 1934 (page 525).

— *Hépatomégalias de l'enfance avec troubles du métabolisme des glucides et trouble de la croissance. Le diabète sucré*. Paris, 1935.

NEUTEBOOM (Joh.-J.). — Bijdrage tot de Kennis der hepatomegalia glycogenica, *Naamboze Vennootschap W. D. Meinema Delft*, 1937.

PARNAS et WAGNER. — *Die Zückerkrankheit ünd ihre Behandlung in Kindesalter*, 1932, blz. 63.

PUTSCHAR (W.). — Ueber angeborene glykogen Speicherungs-krankheit des herzens (Thesaurismosis glycogenica) Von Gierke, *Beit. Z. Path. An. ünd Z. All. Path.*, 1932.

RAUH (Louise) et ZELSON (Carl). — Disturbance in glycogen metabolism. with hepatomegalig (Von Gierke's disease), *Am. J. of Dis. of Children*, avril 1934.

SNAPPER et CREVELD (S. Van). — Cas d'hypoglycémie avec acétonémie chez un enfant, *Bul. et Mém. de la Soc. Méd. des Hôp.*, 20 juillet 1928 (p. 315).

TRAISSAC (P.) et TRAISSAC (M.). — Instabilité de glycémie au cours de la cure par l'insuline chez certains enfants diabétiques, *Paris, Médical*, 7 juillet 1934 (page 14).

UNSHELM (E.). — Zystische Gebilde ün Brustaün des Kindes.
Fortschr. a. d. geb. d. Roënthgenstrahlen, *Jahr. f.*
Kind., 1932.

VALDIGUIÉ (P.). — *Contribution à l'étude du Métabolisme des*
corps cétoniques, imprimerie Perry et Taupiac, Tou-
louse.

IMPRIMERIES
GRENOUILLEAU-LANDAIS & LES FILS
BORDEAUX
